

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

951

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel, Marie, Joseph MALLET

Né le 12 Décembre 1934, à BAYONNE (Basses-Pyrénées)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'HYPERCALCEMIE
IDIOPATIQUE DE L'ENFANT

Président : Monsieur JULIEN MARIE (Professeur)

D. P. TAIB

8. Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI°

1961

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:

Année 1961

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(diplôme d'Etat)

par

Michel, Marie, Joseph M A L L E T

Né le 12 décembre 1934 à Bayonne (Basses Pyrénées)

--:

Présentée et soutenue publiquement
le

--:

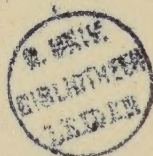
CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'HYPERCALCEMIE
IDIOPATHIQUE DE L'ENFANT

--:

Président : Monsieur JULIEN MARIE
(Professeur)

--:

D.P. TAIB
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1961.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BUL-
LIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C),
DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P),
LAROCHÉ (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M),
MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H),
MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAIL-
LIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHET (C),
SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE

I - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
(Beaujon	SICARD (A)
(Cochin	QUENU (J)
(Hôtel-Dieu	PATEL
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P)
	CORDIER (G)
	LORTAT-JACOB
	LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovascu- laire (Broussais)	de GAUDART d'ALLAINES (F)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale (E. Mal)	LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)

	MM.
Hygiène des collectivités	DEPARIS
(ch. à t.pers.)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ
Pathologie et thép.générales	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.)	PARROT
Physiologie médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	LEGER
Thérapeutique	CONTE

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie	(CABROL (C) COUINAUD (C) OLIVIER (G) GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr.s.ch.
Anatomie pathologique	(BUSSE (F) GOUYGOU (Ch) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	(VOURC'H (G) NEVOT (A) pr.s.ch.
Bactériologie	(BARBIER (P) CHRISTOL (D) TOURNIER (P) DESGREZ (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	(POLONOVSKI (J) m.conf. SCHAPIRA (G) pr.t.p.
Carcinologie	(DENOIX (P) MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDoux-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMAN-DUPLESSIS (H)

	MM.
Pathologie expérimentale	(CROSNIER (J)
	HARTMANN (L)
	LOEPER (J)
Pathologie expérimentale	(MAURICE (J)
	PLAS (F)
	RICHET (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	BOUR (H)
	BOUVIER (J)
	BOUVRAIN (Y)
	BRICAIRE (H)
	BRISSAUD (H)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CASTAIGNE (P) m.conf.
Pathologie médicale	CATINAT (J)
	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	FREZAL (J)
	HOUSSET (E)
	LAROCHE (Cl)
	LESOBRE (R)
	MACREZ (C)
	NICK (J)
	PEQUIGNOT (H)m.conf.
	ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	JOSEPH (R)
Pédiatrie-Puériculture	MANDE (R)
	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	ROSSIER (A)
	LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	GOUGEROT (L)m.conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	FICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
	(CERNEA (F)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurg.	(ABOULKER (P)	Clinique obstétricale	(GRASSET (J)
	(AMELINE (A)		(MAYER (M)
	(HUGUIER (J)	Clinique ophtalmol.	(RAVINA (J)
	(OLIVIER (C)		(DESVIGNES (P)
	(PADOVANI (P)	Clinique oto-rhino- laryng.	(OFFRET (G)
Clinique médicale	(POILLEUX (F)		(MADURO (R)
	(ROUX (M)	Clinique pédiatrique et puéricul- ture	(LAPLANE (R)
	(VERNE (J.M.)		(BARUK (H)
	(HAGUENEAU (J)	Clinique psychiatrique	(KUSS (R)
	pr.s.ch.		
	(DOMART (A)		
	(PERRAULT (M)		
	(RAMBERT (P)		
	(THIEFFRY (S)		

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J) pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) pr.s.ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H)
	Melle CHAINTREUIL (G)
	Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque	M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

	MM.
Pathologie expérimentale	(CROSNIER (J)
	(HARTMANN (L)
	(LOEPER (J)
Pathologie expérimentale	(MAURICE (J)
	(PLAS (F)
	(RICHET (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUR (H)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
	(CASTAIGNE (P) m.conf.
Pathologie médicale	(CATINAT (J)
	(CONTAMIN (F)
	(COURY (C)
	(FREZAL (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHE (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(NICK (J)
	(PEQUIGNOT (H)m.conf.
	(ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
Pédiatrie-Puériculture	(MANDE (R)
	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
Physiologie	(DEJOURS (P)
Physique médicale	(GOUGEROT (L)m.conf.
Pneumo-ptisiologie	(KREIS (B)
Psychiatrie	(FICHOT (P)
Psychiatrie infantile	(DUCHE (D)
Rhumatologie	(DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
Urologie	(QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurg.	(ABOULKER (P)		(GRASSET (J)
	(AMELINE (A)	Clinique	(MAYER (M)
	(HUGUIER (J)	obstétricale	(RAVINA (J)
	(OLIVIER (C)		(DESVIGNES (P)
	(PADOVANI (P)	Clinique	(OFFRET (G)
	(POILLEUX (F)	ophtalmol.	
Clinique médicale	(ROUX (M)	Clinique	
	(VERNE (J.M.)	oto-rhino-	(MADURO (R)
	(HAGUENEAU (J)	laryng.	
	pr.s.ch.	Clinique	
	(DOMART (A)	pédiatrique	(LAPLANE (R)
	(PERRAULT (M)	et puéricul-	
	(RAMBERT (P)	ture	
	(THIEFFRY (S)	Clinique	(BARUK (H)
		psychiatrique	
		Clinique	(KUSS (R)
		urologique	

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J) pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) pr.s.ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H)
	Melle CHAINTREUIL (G)
	Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque	M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires	Mme CONTEY (J), Melles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père,

le Docteur Jacques MALLET

A ma Mère,

En témoignage de mon affection
et de ma reconnaissance,

A mes Beaux-Parents,

Avec mes plus affectueux
sentiments,

A ma Femme,

Avec toute ma tendresse,

A A ma Famille,

A tous mes Amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

Professeur de Pédiatrie Sociale à la
Faculté de Médecine de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse,

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris,

Hommage respectueux.

A Messieurs les Membres
de mon Jury de Thèse.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'HYPERCALCEMIE
IDIOPATHIQUE DE L'ENFANT

-:-

- I -

INTRODUCTION

-:-

L'amélioration des techniques de laboratoire, la généralisation de leur emploi dans le diagnostic étiologique de nombreux tableaux cliniques, ont permis d'isoler ces dernières années un syndrome d'hypercalcémie survenant, chez le nourrisson, chez le jeune enfant, de façon spontanée : on a donc parlé d'hypercalcémie essentielle, ou idiopathique. A vrai dire, il faut toujours une cause à une telle perturbation humorale, mais le terme d'idiopathique est utilisé par opposition avec l'hypercalcémie provoquée par des facteurs externes, dont le plus important est l'excès de vitamine D avec ou sans calciothérapie, dans la prévention ou le traitement du rachitisme.

On peut pourtant se demander dans quelle mesure l'hypercalcémie idiopathique infantile relève bien uniquement de facteurs endogènes : réflexion que suggèrent la relative fréquence des cas dans les pays anglo-saxons et en Suisse, et leur rareté en France. Un élément diététique paraîtrait alors en cause, sinon pour provoquer, au moins pour favoriser l'apparition du syndrome hypercalcémique.

Mais n'anticipons pas, et entreprenons la présente étude sur la base du caractère essentiel que les descriptions cliniques ac-

tuelles accordent à ces curieuses manifestations, importantes par leur réalité nosologique, tous les cas semblant pouvoir se superposer les uns aux autres, y compris le curieux faciès présenté par les enfants atteints ; importantes aussi par le très grave pronostic des formes sévères, par opposition à d'autres formes dont l'évolution demeure bénigne, nous le verrons plus loin.

Dans une très récente étude américaine, de D. O'BRIEN PEPPERS et H.K. SILVER, nous lisons que les pédiatres ne sont pas familiarisés avec ces syndromes d'hypercalcémie essentielle de l'enfance, ce qui a donné l'impression, erronée, de la rareté de l'affection. En réalité, poursuivent les auteurs américains, elle est relativement fréquente, surtout en Grande Bretagne, où d'assez nombreux cas ont été publiés ces derniers temps. On doit alors parler de méconnaissance du syndrome, de l'absence de diagnostic exact. La relative fréquence de ces hypercalcémies spontanées apparaît en effet dans l'étude de MORGAN qui indique qu'en 1955, dans une petite ville universitaire d'Ecosse, l'hypercalcémie idiopathique a été trouvée chez 5 p.cent des enfants hospitalisés entre six et douze mois ; en fréquence, seuls les infections respiratoires, les otites moyennes et les troubles de la nutrition dépassent l'hypercalcémie idiopathique.

Les petits enfants atteints du syndrome sont généralement amenés chez le pédiatre entre 10 et 18 mois, pour retard mental dans la moitié des cas, pour retard de croissance dans tous les cas. Tous présentent, régulièrement, un faciès très particulier sur lequel nous donnerons plus loin quelques détails, mais dont l'origine étiologique demeure obscure. Quant à la teneur du plasma

sanguin en calcium, elle varie entre 12 et 15 mg par 100 cc, hypercalcémie qui est habituellement réduite par un régime restrictif en calcium, par une réduction de l'ingestion de vitamine D, par l'administration de prednisone ou de cortisone pendant quelques mois. Traitement qui dans les formes sévères ne réduit pas le retard de croissance et le développement psychique. On voit toute la gravité du pronostic, à laquelle il faut encore ajouter les évolutions mortelles, nullement exceptionnelles.

o

Pour faire de la question un exposé aussi complet que possible, nous avons adopté le plan de travail que voici :

après un HISTORIQUE des travaux consacrés à la question, bref puisque le syndrome n'est que de connaissance récente, nous envisagerons les FORMES CLINIQUES, bénignes ou sévères, puis nous résumerons quelques OBSERVATIONS particulièrement caractéristiques. Nous discuterons alors de la PATHOGENIE et du ROLE DE LA VITAMINE D dont le métabolisme paraît bien perturbé, pour terminer par le TRAITEMENT plus symptomatique qu'étiologique, et parfois sans grande efficacité.

- II -

HISTORIQUE

-:-

Il semble bien que ce soit FANCONI et ses collaborateurs qui les premiers, en 1952, aient attiré l'attention sur l'hypercalcémie idiopathique du nourrisson, à la lumière de deux observations considérées généralement comme princeps. A vrai dire, dans le même temps LIGHTWOOD et PAYNE en 1952 étudiaient des nourrissons présentant un retard de croissance et une hypercalcémie paraissant sans cause décelable. W.W. PAYNE, toujours en 1952, étudiait en détail le chimisme sanguin de ces petits malades.

Puis, en 1953 et 1954, CREERY et D.W. NEILL consacraient deux publications à l'hypercalcémie idiopathique du nourrisson avec retard de croissance, l'affection apparaissant à l'âge de quelques mois, se manifestant par de l'anorexie, des vomissements, de la constipation, une perte pondérale, et sur le plan biochimique, une hypercalcémie et une urémie élevée, en imposant alors pour un tableau d'acidose rénale infantile. Pour LIGHTWOOD et STAPLETON, il s'agirait d'une maladie réversible, conception que d'autres auteurs rejettent : en fait, on est arrivé à admettre que selon les cas, l'évolution aboutira à la guérison, ou à la mort, comme c'est également ce qui est observé

dans l'acidose rénale infantile.

En 1954, nous trouvons encore des observations commentées de K.G. LOWE et collaborateurs ; en 1956, STAPLETON et MACDONALD, en collaboration avec R. MOGHTWOOD, s'intéressent plus particulièrement au traitement de l'hypercalcémie spontanée. En 1956 également, SCHLESINGER et BUTLER décrivent un cas d'hypercalcémie infantile grave ; RHANEY et MITCHELL, la même année, apportent des observations personnelles ; MORGAN et MITCHELL se consacrent surtout à l'étude du métabolisme de deux nourrissons atteints ; FORFAR et BALF, toujours en 1956, décrivent l'affection sous l'angle clinique et métabolique, en particulier ces auteurs cherchent à préciser le rôle étiologique de la vitamine D et des perturbations de son utilisation. PIERSON et MANCIAUX en 1958 traitent de la question aux IXe Journées d'Etudes du Nourrisson. En 1958 également, M. LAMY et ses collaborateurs apportent deux cas d'hypercalcémie idiopathique d'évolution mortelle, avec vérification anatomique. A. KOWARSKI traite ses petits malades par le sulfate de sodium. M.C. JOSEPH et D. PARROTT tentent d'expliquer l'étiopathogénie et la signification du facies propre à ces petits enfants. A.T. JAMES cherche une explication pathogénique dans le comportement des acides gras essentiels.

F.X. FELLERS et R. SCHWARTZ pensent que l'étiologie de l'hypercalcémie idiopathique du nourrisson doit être recherchée dans une anomalie métabolique de l'utilisation de la vitamine D.

En 1959, D. GRIBETZ et B.S. WOLF apportent de nouveaux cas américains ; UDANI a vu le syndrome frapper des enfants Indiens ; enfin, tout récemment, en juillet 1960, D. O'BRIEN,

T.D. PEPPERRO et H.K. SILVER ont publié quatre observations personnelles et repris la question dans son ensemble.

L'affection suscite donc de l'intérêt, elle n'est pas exceptionnelle, puisque, recherchée systématiquement, elle est observée à maintes reprises par un même auteur. Pourtant, elle conserve de nombreuses obscurités en particulier sur son étiologie et sa pathogénie, sur la signification des divers éléments anatomocliniques et biochimiques dont la réunion constitue un très curieux syndrome.

- III -

FORMES CLINIQUES

--

Il semble qu'on doive distinguer entre les formes sévères, progressives, irréversibles, sur lesquelles le traitement demeure inopérant, et qui aboutissent tôt ou tard à la mort, et les formes bénignes, guérissables, en tous cas compatibles avec la survie.

Les cas princeps de FANCONI et GIRARDET (1952) appartiennent à la première forme, grave :

il s'agissait de deux nourrissons atteints d'un syndrome jusque là non décrit, et constitué par :

- un retard du développement physique et mental,
- une maladie rénale chronique, hypertensive, albuminurique, et azotémique,
- une ostéosclérose,
- une hypercalcémie persistante.

Ces deux enfants étaient en outre porteurs d'un souffle rugueux comme celui d'une cardiopathie congénitale, et enfin d'un strabisme convergent.

CREERY et NEILL schématisent comme suit la maladie :

les enfants sont normaux à la naissance et

ne présentent aucun trouble dans les premiers mois de la vie. Puis ils deviennent anorexiques, ils présentent des vomissements d'ailleurs rarement sévères, mais une polyurie, et bientôt un état de déshydratation intense ; ils ne prennent plus de poids, parfois en perdent. Le tonus musculaire est atteint, avec retentissement sur le développement locomoteur. Il est possible de constater une acidose rénale avec abaissement de la réserve alcaline et augmentation légère des chlorures sanguins, de l'urée sanguine alors que la calcémie et la protéinémie restent normales. Mais dans une autre catégorie de cas, qui seule nous intéresse ici le taux de calcium et d'urée s'élèvent dans le sang, l'hypercalcémie apparaît, tandis que la réserve alcaline et les chlorures sanguins demeurent dans des marges normales.

Sur 16 cas de CREERY, 13 guérissent en un à vingt quatre mois, mais après la guérison clinique, l'urée et le calcium sont demeurés anormalement élevés. Dans trois cas, la forme sévère rend compte de la persistance des troubles.

B.E. SCHLESINGER, lui aussi, distingue la forme simple ou bénigne et la forme sévère de l'hypercalcémie infantile. Dans les formes bénignes, le pronostic est bon, alors que dans les formes sévères, le danger de mort par insuffisance rénale ou hypertension artérielle est permanent ; et même si les enfants atteints de la forme grave survivent ; ils risquent d'être des retardés mentaux définitifs.

Le diagnostic du syndrome est facilité dans les formes sévères par la constitution d'un facies caractéristique, "face de lutin", disent les Anglo-Saxons, avec des plis épicanthiques proéminents, une lèvre supérieure

saillante, un dos du nez peu développé. L'âge exact auquel cet aspect se réalise est mal défini, mais ce facies a été noté des l'âge de quatre mois chez un des dix enfants chez qui le diagnostic de forme sévère a été porté. Ces observations, d'ancienneté diverse, montrent un retard important du développement physique au cours de la phase aiguë de l'hypercalcémie, puis une croissance accélérée lorsque l'hypercalcémie est jugulée et que l'enfant peut survivre. Pourtant, le retard statural persiste dans pratiquement tous les cas et SCHLESINGER ne cite qu'un seul enfant qui a atteint une taille normale et un poids correspondant à son âge 18 mois après la guérison du syndrome. On trouve également, de façon constante, un périmètre crânien plus petit que normalement, anomalie qui persiste même après la reprise de la croissance. Il ne semble pas s'agir de microcéphalie vraie, pourtant à ce faible volume crânien correspond un retard mental à rattacher à une insuffisance de développement de l'encéphale. Une authentique craniostenose est possible, mais rarement observée. (deux cas signalés par SCHLESINGER). Il semble bien que tous les symptômes observés puissent être rattachés à l'hypercalcémie prolongée et au trouble de la fonction rénale, régulièrement constatés, mais plus accentués dans les formes sévères que dans les formes bénignes ; dans les premières en effet, l'évolution se fait parfois vers l'hypertension artérielle mortelle.

Chez les enfants qui survivent, on peut constater une amélioration de la fonction rénale.

L'hypercholestérolémie est fréquemment constatée.

Un murmure systolique est constamment perçu.

Sur les clichés, on constate une densité accrue du squelette, en particulier de la base du crâne, des épiphyses, et des extrémités de croissance des os longs ; parfois les altérations radiologiques des os sont si importantes, qu'elles ont été confondues avec l'ostéopétrose d'Albers Schonberg ; dans d'autres cas elles sont si discrètes qu'elles échappent à l'observateur non averti. Il faudrait disposer de clichés pris dès le début de l'affection, pour les déceler par comparaison.

o

Ainsi, le pronostic de l'hypercalcémie idiopathique de l'enfant est variable. Chez de nombreux malades atteints de la forme sévère, on assiste à une évolution progressive, entraînant le déclin de l'état physique et la mort dans les cinq premières années ; d'autres enfants survivent, mais conservent leur retard mental.

Dans la forme bénigne, après une évolution de plusieurs mois, il se produit une amélioration spontanée aboutissant à la guérison complète et définitive.

Toutefois, les travaux les plus récents tendent à prouver que cette distinction entre formes sévères et formes bénignes est très artificielle, et ne correspond guère à la réalité des faits. En effet, on a vu des nourrissons atteints de la forme dite bénigne mourir de leur maladie, alors que d'autres présentent de l'hypertension artérielle, ou un murmure cardiaque. Inversement, le retard mental, le faciès typique, ne sont pas obligatoires dans les formes sé-

vères. Il serait plus exact d'admettre qu'il y a toutes sortes de degrés de gravités, plutôt que deux variétés distinctes. Pour la pratique clinique, cependant, on restera fidèle à la distinction proposée par O'BRIEN :

- une forme grave, chronique, dont les manifestations sont à rapporter directement à l'hypercalcémie : retard de croissance, anorexie, vomissements, constipation, polyurie, hypotonie musculaire, retard mental, facies de lutin, murmure systolique, hypertension, ostéosclérose, microcéphalie avec craniosynostose ;

- une forme bénigne, transitoire, qui ne comporte guère que l'hypercalcémie à 12-18 mg pour 100 cc alors que les taux de phosphore et de phosphatases demeurent normaux. L'urine est acide, avec un taux un peu élevé en albumine et leucocytes ; l'urée sanguine s'élève lorsque l'insuffisance rénale apparaît par suite de dépôts calciques dans le rein ; l'électrophorèse peut montrer une élévation des fractions sériques des globulines alpha-2 et gamma.

Le rapport cholestérol libre/cholestérol estérifié peut être augmenté, le taux du cholestérol lié aux lipoprotéines bêta, augmenté, les épreuves d'absorption de vitamine A donnent des réponses élevées ; la mobilité électrophorétique des lipoprotéines bêta du sérum peut être modifiée. Enfin l'acidose rénale peut s'associer à l'hypercalcémie. Les vérifications anatomiques des cas mortels ont montré des dépôts calciques diffus dans le rein et les autres viscères, une destruction des tubules, l'hyalinisation et la fibrose des glomérules.

- IV -

OBSERVATIONS

-:-

CREERY et NEILL ont réuni 16 observations d'hypercalcémie idiopathique du nourrisson avec retard de croissance, en l'absence de tout facteur causal extrinsèque. Pourtant ces auteurs ne rejettent pas complètement la responsabilité d'ingestion, dans la période néonatale, de quantités excessives de calcium, encore aggravées par la prise de vitamine D ; ce qui paraît plausible étant donné l'évolution bénigne et la guérison spontanée observées dans tous les cas.

M. PIERSON et M. MANCIAUX ont rapporté l'observation d'une petite fille qui, depuis l'âge de deux mois, présente une anorexie, des vomissements, un retard staturopondéral et psychomoteur, une hypotonie musculaire ; un facies très particulier. Il existe un souffle systolique. Un bilan biologique complet, pratiqué, confirme le diagnostic. L'examen radiologique révèle l'existence de signes osseux. L'évolution se fait vers l'insuffisance rénale progressive malgré l'amélioration de l'hypercalcémie.

LOWE et ses collaborateurs réunissent six observations personnelles : un petit malade succomba, et l'autopsie montra une hypercalcémie rénale et pulmonaire, mais ni adénome,

ni hyperplasie, ni adénome des parathyroïdes. Donc les glandes sont indemnes, et les lésions rénales sont secondaires. Plus que d'hypervitaminose D, il semble s'agir, poursuit LOWE, d'une hypersensibilité à la vitamine D à des doses habituellement bien supportées par les autres enfants.

Les 16 cas de CREERY correspondaient bien aux descriptions classiques : enfants normaux à la naissance, puis surviennent l'anorexie, les vomissements, l'arrêt pondéral, la polyurie, la déshydratation, l'hypotonie musculaire, l'hypercalcémie. Aucun de ces enfants n'était nourri au sein. La plupart guérissent ; chez trois d'entre eux, l'évolution se poursuit.

JOSEPH et PARROTT ont pu suivre quatre cas d'hypercalcémie infantile sévère, dont un cas compliqué d'acidose rénale. Trois enfants ont été traités par la cortisone avec des résultats satisfaisants, le quatrième a succombé. La rétention calcique était augmentée, et s'aggravait encore sous l'effet de l'hormonothérapie corticosurrénale.

JOSEPH insiste sur le faciès présenté par ses petits malades et compare à l'aspect des elfes, et aussi à un chien pékinois. Plis d'épicanthus, strabisme fréquent, nez pincé et retroussé, narines pointant en avant, lèvre supérieure anormalement proéminente et retroussée, relâchée, bouche souvent asymétrique et ouverte, lèvre inférieure pendante, oreilles élargies. Si la cause d'un tel faciès, secondairement acquis au cours de l'hypercalcémie, demeure inconnue, son existence est un signe précieux pour orienter le diagnostic.

M. LAMY et ses collaborateurs ont suivi

deux cas sévères d'hypercalcémie idiopathique de l'enfance :

cès petits malades avaient été hospitalisés à l'âge de 2 et de 3 ans respectivement, pour un nanisme et un retard psychomoteur très important. Les principaux éléments du syndrome clinique ont été retrouvés :

- le faible poids de naissance,
- la microcéphalie,
- le facies d'elfe : rétrognathisme et strabisme,
- l'hypotonie avec hyperréflexivité tendineuse,
- l'hypertension, et les modifications cardio-vasculaires.

Le diagnostic a été établi par l'étude a posteriori des documents radiologiques et histologiques, puisque les deux enfants devaient décéder.

Les clichés montrent en effet une ostéosclérose prédominant au niveau de la base du crâne et du rachis.

L'étude histologique mit en évidence une ostéo-condensation diffuse, sans anomalie de la structure haversienne ou lamellaire, et surtout, des calcifications hétérotopiques, retrouvées au niveau des reins, du poumon, des cartilages bronchiques et trachéaux, de la muqueuse fundique de l'estomac des artères, enfin, des cicatrices d'infarctus du myocarde. Ici encore, aucune étiologie n'a pu être découverte.

UDANI a réuni trois observations d'hypercalcémie idiopathique infantile, les premiers publiés en Inde. Les nourrissons se sont comportés normalement de la naissance jusqu'à l'âge de deux à six mois ; puis la

croissance s'est arrêtée. Il s'est alors produit de fréquents épisodes d'infection respiratoire, et un gros retard de développement moteur et mental. L'hypotonie musculaire atteint un degré sévère. Les examens biochimiques ont confirmé le diagnostic : la calcémie est redevenue normale en deux semaines de traitement par les stéroïdes chez deux malades avec amélioration clinique notable, en particulier une reprise pondérale importante, alors que les autres stigmates biochimiques sont demeurés inchangés. Deux des enfants, pourtant, ont connu une évolution progressivement aggravée. La prednisolone a été très efficace, administrée pendant une longue période de temps, en association avec la méthyltestosterone, pour ses propriétés anaboliques. Un antibiotique à large spectre d'action a été également donné contre les épisodes d'infection respiratoire. L'amélioration s'est maintenue après suppression de l'hormonothérapie chez deux des enfants.

Pour UDANI, le trouble provient d'une anomalie du métabolisme des lipides et du cholestérol, et non pas d'hypervitaminose D ou de dysparathyroïdie.

FELLERS a suivi trois nourrissons atteints de la forme sévère d'hypercalcémie idiopathique. Il a constaté chez eux non pas une administration excessive de vitamine D, mais les conséquences d'une action excessive de ce facteur : hypercalcémie, absorption calcique excessive par la muqueuse intestinale, lésions rénales, élévation du citrate sérique, retard de croissance, réabsorption rénale augmentée pour le phosphate, hyperactivité de type vitamine D du sérum, apparue par le test biologique du rachitisme expérimental du Rat. L'évolution de la mala-

die clinique a paru dépendre du degré d'atteinte organique secondaire à l'hypercalcémie persistante. Pourtant la survie des enfants atteints de la forme sévère est possible, avec disparition des lésions osseuses et retour à la normale de la calcémie. Par contre, la lésion rénale, le retard de croissance et de développement mental, ont persisté. Dans les formes bénignes, la réduction des ingestions de calcium et de vitamine D, l'administration de stéroïdes et de substances fixant le calcium, ont entraîné la guérison sans signes de lésions rénales permanentes, ni de retard de croissance définitif. Il ne suffit pas de supprimer la vitamine D alimentaire.

Chez ses trois petits malades, FELLERS n'a pas obtenu de diminution de l'activité vitaminique D du sérum même un an après la suppression de toute vitamine D exogène. Par contre un régime pauvre en calcium fut efficace. L'amélioration clinique s'est produite dans les semaines qui ont suivi le rétablissement d'une calcémie normale. Pendant deux ans de régime restrictif en calcium, on a pu constater la régression puis la disparition des lésions radiologiques osseuses.

Citons enfin les quatre observations de O'BRIEN :

1 - un petit garçon est vu à l'âge de 14 mois pour un retard physique et mental ; à l'examen on trouve une hypotonie modérée, un poids de 4,500 kg et une taille de 65 cm : au-dessous du tiers des chiffres normaux. Son développement moteur correspond à un âge de six mois. Il existe un strabisme convergent, un facies très particulier. Les examens de laboratoire montrent :

- une hypercalcémie à 13,2 mg. pour 100 cc ;
- phosphore : 4,8 mg pour 100 cc
- phosphatase alcaline 1.1 Unités Bessey Lowry
- cholestérol : 149 mg pour 100 cc avec fraction estérifiée représentant 72 p.cent du total.

L'examen radiographique du squelette fait apparaître une densité augmentée de la base du crâne et de la région péri-orbitaire. L'enfant est mis à un régime pauvre en calcium, avec prednisone 5 mg deux fois par jour et suppression de tout aliment apportant la vitamine D. Quatre mois plus tard, la calcémie est tombée à 9,2 mg mais le développement mental n'est pas modifié.

2 - Une petite fille de 18 mois est vue pour arrêt de croissance, anorexie, irritabilité depuis l'âge de 4 mois. Elle pèse 6,300 kg et mesure 70 cm. On trouve de l'irritabilité, de l'hypotonie, le facies caractéristique, un retard moteur, un murmure systolique de degré II avec T.A. normale, mais les chiffres de 14-10 avaient été trouvés deux mois plus tôt, motivant un traitement par la réserpine. La calcémie est à 13,8 pour 100 et parfois atteint 15 mg. Le cholestérol est à 155 mg pour 100 dont 75 p.cent estérifié. Ici encore, l'examen radiologique du squelette montre une densité accrue dans la région péri-orbitaire. On donne 75 mg de cortisone par jour et un régime restrictif en vitamine D, avec retour en trois mois d'une calcémie normale. L'amélioration clinique est nette, mais le retard moteur et mental persiste.

3 - Une petite fille de 12 mois et demi est hospitalisée pour arrêt de croissance pondérale et staturale depuis l'âge de trois mois ; elle pèse actuellement 6,100 kg et mesure 65 cm avec une hypotonie modérée, un

facies caractéristique, sans strabisme toutefois. La calcémie est à 12 mg pour 100 cc, la radiographie du squelette est normale. Malgré le facies, on pense qu'il s'agit d'une forme intermédiaire de la maladie, en rémission actuelle. On institue un régime pauvre en calcium et vitamine D ; par la suite, le développement mental apparaît normal, mais la croissance physique demeure retardée.

4 - Une petite fille de 10 mois et demi est hospitalisée pour arrêt de croissance, anorexie, irritabilité, vomissements, depuis l'âge de huit mois. Elle pèse 6,300 kg et mesure 68 cm. Il n'y a ni hypotonie, ni hypertension, ni murmure systolique, mais le facies impose le diagnostic d'hypercalcémie idiopathique, confirmé par les examens biologiques : la calcémie est à 12-13 mg. Les clichés sont normaux. Pendant quatre mois, l'enfant reçoit 3 à 5 mg de prednisone par jour, avec un régime pauvre en vitamine D et en calcium, ce qui ramène la calcémie et l'urémie à la normale, même après suppression du traitement et du régime.

- V -

PATHOGENIE - ROLE DE LA VITAMINE D

--

On sait que des hypervitaminoses sont possibles dans deux ordres de circonstances :

- ou bien l'apport de vitamine exogène est excessif ;
- ou bien le métabolisme d'une quantité normale de vitamine exogène est tel que l'organisme souffre d'un état d'hypervitaminose de cause endogène, par troubles du métabolisme.

Si dans certains cas d'hypercalcémie infantile dite idiopathique, la notion d'un excès de lait artificiel, d'administrations mal orientées de vitamine D a parfois été retrouvée faisant alors perdre au syndrome sa qualité d'idiopathique, dans la grande majorité des cas (encore que l'allaitement maternel soit rarement présent) il faut reconnaître aux troubles une origine endogène, essentielle.

Mais il faut reconnaître que la cause directe et le mécanisme pathogénique de ces hypercalcémies infantiles demeurent assez obscures. Tout au plus peut-on leur donner diverses explications.

On peut penser avec BUTLER et SCHLESINGER

qu'il s'agit :

- d'une sensibilité anormale de l'organisme au calcium ingéré dans la ration normale, cela par suite d'une atteinte rénale primitive ;
- d'un trouble congénital double : la toxicité de la vitamine D pouvant être due à une hypersensibilité pathologique vis-à-vis de doses à peine excessives de vitamine D, ou à une erreur métabolique congénitale par suite d'un défaut enzymatique dans le métabolisme lipidique et calcique.

Malgré l'hypercalcémie constatée, il ne semble pas qu'un état d'hyperparathyroïdie intervienne, car le taux des phosphatases alcalines a tendance à être bas chez les petits malades atteints d'hypercalcémie. De plus, sous l'effet de l'administration thérapeutique de stéroïdes, la phosphorémie est normale et la calcémie s'abaisse. Il ne semble pas davantage qu'un déficit alimentaire en acides linoléique et arachnidonique intervienne dans l'apparition de la maladie.

FELLERS a récemment avancé l'hypothèse selon laquelle le trouble fondamental est une perturbation du métabolisme du cholestérol, dans laquelle une quantité excessive de stéroïde antirachitique anormal est produite dans le sérum en même temps qu'une des fractions de lipoprotéines. Le lait de vache est particulièrement riche en calcium : son ingestion pourrait alors agir en tant que facteur important d'aggravation, la plupart des enfants atteints d'hypercalcémie idiopathique sont élevés au lait de vache ou aux laits artificiels, contenant quatre à cinq fois plus de calcium que le lait de femme.

En ce qui concerne la vitamine D, par ail-

leurs, il semble que la dose quotidienne, si elle est inférieure à 400 U.I. n'aggrave pas le syndrome, bien qu'une hypersensibilité à la vitamine D puisse expliquer la fréquence des cas d'hypercalcémie idiopathique en Grande-Bretagne : dans ce pays en effet, il est fréquent que l'on donne aux nourrissons systématiquement 2.000 U.I. de vitamine D par jour. Pourtant, dans certains cas l'évolution s'est poursuivie après que l'on ait eu supprimé toute ingestion de vitamine D.

K.G. LOWE pense que divers facteurs sont à rechercher :

- l'administration de médicaments alcalins, retrouvée dans certaines observations de magnésie ;
- l'administration inconsidérée d'huile de foie de morue.

En Grande-Bretagne le lait sec national contient au moins 280 U.I. de vitamine D par once, les nourrissons reçoivent ainsi plus de 1.000 U.I. de vitamine D.

Aussi pour LOWE, il faut surtout retenir une hypervitaminose D ou une hypersensibilité à des doses de vitamine D habituellement bien tolérées par les autres enfants. L'administration d'alcalins aggrave encore cette hypervitaminose.

Pour CREERY, outre cet excès de vitamine, il faut faire intervenir un régime trop riche en calcium, dont les effets nocifs sont précisément aggravés par l'adjonction de vitamine D.

FELLERS fait intervenir un autre facteur intéressant d'ailleurs lui aussi le métabolisme et l'utilisation de la vitamine D :

cet auteur constate chez les enfants atteints d'hypercalcémie idiopathique, que le sérum possède une activité vitaminique D accrue, activité qui s'atténue lorsque par le traitement et la correction diététique, la calcémie s'abaisse et la symptomatologie décroît. Il existe un mécanisme de dé-activation de la vitamine D, assuré par certaines substances enzymatiques ; chez les enfants atteints, cette dé-activation serait insuffisante, d'où hyperactivité vitaminique D malgré des quantités normales de ce facteur. FELLERS pensant que l'hypercalcémie idiopathique provient d'un facteur responsable d'une baisse de la déactivation normale de la vitamine D a procédé à l'expérience suivante :

il a injecté par voie veineuse la vitamine D₃ marquée de carbone radio-actif chez des Rats en période de croissance ; les premiers résultats obtenus lui permettent de penser que chez le nourrisson atteint d'hypercalcémie idiopathique, le trouble initial serait bien une baisse du taux d'inactivation des substances vitamines D dans l'organisme. Les résultats obtenus chez le Rat montreraient que le foie doit être l'origine des facteurs de déactivation de la vitamine D, probablement au moyen de systèmes enzymatiques.

Malgré le caractère encore hypothétique de ces constatations et de leur interprétation, il semble que les observations cliniques autorisent à mettre en garde contre l'administration systématique de vitamine D, comme prophylaxie du rachitisme, et contre les régimes trop riches en calcium. A vouloir éviter une affection somme toute rare, et facilement réversible à son apparition, le rachitisme, on expose le nourris-

son à un syndrome d'hypercalcémie autrement dangereux. Il faut par ailleurs compter avec une hypersensibilité de l'organisme infantile vis-à-vis de quantités normales, tolérables, de calcium et de vitamine D : il faut donc être prudent dans l'établissement du régime du nourrisson, et garder une juste mesure, assortie d'une surveillance vigilante.

- VI -

TRAITEMENT

-:-

Il est bien évident que par définition même, les formes bénignes, réversibles, vont facilement céder à un traitement de protection, qui réduira calcium et vitamine D mal tolérés et utilisés par le petit malade, alors que les formes sévères malgré les thérapeutiques mises en oeuvre, risquent d'être inoperantes. Il faut d'ailleurs noter qu'alors même que la calcémie revient à des taux normaux, que la plupart des symptômes s'estompent, le retard de croissance somatique et psychique persiste souvent.

Le but premier du traitement n'en reste pas moins d'obtenir une baisse de la calcémie, ce qui a été tenté par des moyens fort divers, avec des résultats variables. Il y a en première ligne un régime alimentaire restrictif en vitamine D et en calcium ; il y a aussi l'administration de stéroïdes corticosurrénaux, cortisone, prednisone ; enfin on a donné des agents fixant le calcium, tel le tétra-acétate d'éthylène diamine, ou EDTA, le phytate de sodium, le sulfate de soude, qui abaissent la fixation du calcium ingéré.

Mais l'emploi thérapeutique du EDTA et du phytate de soude a été rapidement abandonné, parce qu'il provoque des complications gastro-

intestinales pour ce qui est de l'EDTA, et parce qu'il n'y a pas de résultats en ce qui concerne le phytate de soude.

La base même du traitement est l'emploi d'un aliment dont la formule est pauvre en calcium. Les stéroïdes corticosurrénaux sont particulièrement utiles dans les formes sévères, et lorsqu'on ne dispose pas de lait et de céréales pauvres en calcium. La dose des stéroïdes doit être adaptée à chaque cas particulier, l'optimum étant la dose minima qui assure encore une baisse de la calcémie dans les limites normales.

UDANI a obtenu de bons résultats avec les stéroïdes, cortisone, mais, surtout prednisone.

Chez deux enfants, il a obtenu, en deux semaines de traitement par la prednisone, une amélioration clinique remarquable, avec reprise pondérale, alors que les signes biochimiques demeuraient inchangés, sauf toutefois la calcémie abaissée à des taux pratiquement normaux.

Pour cet auteur, l'efficacité de la prednisone est très remarquable, et son administration doit pour lui être prolongée pendant de longues périodes de temps.

En même temps, on donnera la méthyltestostérone, qui par ses propriétés anaboliques, restreint les effets secondaires de la corticothérapie.

L'emploi d'antibiotiques à large spectre d'action est rendu nécessaire par la prédisposition et la fragilité particulières, vis-à-vis des infections, en particulier de localisation respiratoire, des enfants atteints d'hypercalcémie idiopathique.

Le pronostic de l'affection ne peut donc pas être tranché dès le début de la symptomatologie, puisque, nous l'avons vu, la distinction entre formes bénignes et formes malignes semble assez arbitraire, et peu conforme à la réalité des faits d'observation. Il faut donc, de toutes façons, agir au maximum, à la fois en protégeant l'enfant de ce qui est pour lui agents nocifs : calcium et vitamine D, en lui évitant également les complications infectieuses, par une antibiothérapie polyvalente, enfin, en le plaçant sous thérapeutique hormonale prolongée. Ainsi arrivera-t-on à gagner du temps, à déclencher à nouveau la croissance. Mais le risque d'un retard somatique et surtout mental n'en demeure pas moins, si l'hypercalcémie a été prolongée et a eu le temps d'exercer ses effets nocifs sur l'ensemble de l'organisme et de ses fonctions.

- VII -

CONCLUSIONS

--

I - On connaissait, depuis longtemps déjà, le syndrome d'hypercalcémie provoqué chez le nourrisson par l'administration in-tempestive d'un traitement de prévention du rachitisme, vitamine D, calciothérapie. Mais ces dernières années, des cas d'hypercalcémie idiopathique ont été décrits chez le nourrisson, qui posent un certain nombre de problèmes pratiques et dogmatiques.

II - Chez un enfant né normal, mais souvent de faible poids, bien alimenté, encore que rarement au lait maternel, apparaît au bout de quelques mois, 12 ou 18 au plus, un syndrome complexe d'arrêt de développement somatique et psychique, d'anorexie et de vomissements, d'hypercalcémie, de lésions osseuses de condensation surtout à la base du crâne et dans la région péri-orbitaire. En même temps se constitue un facies très spécial. Les formes dites bénignes rétrocedent, les formes graves aboutissent à la mort, ou au moins à la persistance du retard psychique et psychique.

III - L'étiopathogénie du syndrome demeure obscure : certes, la symptomatologie,

y compris l'insuffisance rénale, l'hyper-tension, relève de l'hypercalcémie permanente. Quant à la cause de celle-ci, il faut exclure un hyperparathyroïdisme, mais retenir une hypersensibilité de l'organisme à des quantités normales de vitamine D et de calcium, et sans doute une anomalie métabolique dans l'utilisation de ces deux facteurs ; peut-être aussi, un trouble enzymatique dans la de-activation de la vitamine D.

IV - Faute d'une meilleure connaissance du mécanisme responsable, le traitement est surtout symptomatique : suppression au maximum du calcium et de la vitamine D du régime, stéroïdes et antibiotiques. Bien des cas évoluent vers la guérison, mais d'autres entraînent la mort, ou encore laissent persister un retard mental et physique grave.

-:-

Vu :

Le Président :

Signé : JULIEN MARIE

Vu :

Le Doyen :

Signé L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
Signé : J.H.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

R.D. CREERY, D.W. NEILL

Idiopathic hypercalcemia of infants
with failure to thrive.

Lancet II pages 17-19 4 juil. 1953

Lancet I pages 110-115 17 juil. 1954

F.X. FELLERS, R. SCHWARTZ

Etiology of severe form of idiopathic
hypercalcemia of infancy. Defect in
vitamin D metabolism.

Helv. Paed. Acta XIV pages 483-490
déc. 1959

J.O. FORFAR, C.L. BALF, G.M. MAXWELL,
S.L. TOMPSETT

Idiopathic hypercalcaemia of infancy :
clinical and metabolic studies with
special reference to aetiological
role of vitamin D.

Lancet I pages 981-988 23 juin 1956

D. GRIBETZ, B.S. WOLF

Idiopathic hypercalcemia.

Am. Journ. of Med. XXVI pages 936-944
juin 1959

A.T. JAMES, J. WEBB, T. STAPLETON,
W.B. MACDONALD

Essential fatty acids and idiopathic
hypercalcemia of infancy.

Lancet I pages 502-504 8 mars 1958

M.C. JOSEPH, D. PARROTT

Severe infantile hypercalcaemia with
special reference to facies.

Arch. Dis. Child. XXXIII pages 382-
395 oct. 1958

A. KOWARSKI

Idiopathic hypercalcaemia : treatment
with sodium sulfate.

Pediatrics XXII pages 533-537
sept. 1958

M. LAMY, M.L. JAMMET, M. AUSSANAIRE,

C. FAURE, J. CABANNES, C. NEZELOF

Forme mortelle de l'hypercalcémie
idiopathique (deux observations anatomo-
cliniques).

Société de Pédiatrie 18 mars 1958

R. LIGHTWOOD

Idiopathic hypercalcemia in infants
with failure to thrive.

Arch. Dis. Child. XXVII pages 302-303
juin 1952

K.G. LOWE, J.L. HENDERSON, W.W. PARK,

D.A. MAC GREAL

Idiopathic hypercalcaemic syndromes
in infancy.

Lancet II pages 101-110 17 juil.1954

H.G. MORGAN, R.G. MITCHELL, J.M. STOWERS,

J. THOMSON

Metabolic studies on two infants with
idiopathic hypercalcemia.

Lancet I pages 925-931 16 juin 1956

D. O'BRIEN, T.D. PEPPERS, H.K. SILVER

Idiopathic hypercalcemia in infancy.

Journ. Am. Med. Assoc. CLXXIII
pages 1106-1110 9 juillet 1960

W.W. PAYNE

Blood chemistry in idiopathic hypercalcaemia.

Arch. Dis. Child. XXVII page 302
juin 1952

M. PIERSON, M. MANCIAUX

Hypercalcémie idiopathique.

IXe Journ. Etudes Nouveau-Né, Prématuré,
Nourrisson, Paris 20 oct. 1958

K. RHANEY, R.G. MITCHELL

Idiopathic hypercalcaemia of infants.

Lancet I pages 1028-1033 30 juin 1956

B.E. SCHLESINGER, N.R. BUTLER, J.A. BLACK

Severe type of infantile hypercalcaemia

Brit. Med. Journ. I pages 127-134

21 janv. 1956

T. STAPLETON, W.B. MAC DONALD, R. LIGHTWOOD

Management of "idiopathic" hypercalcaemia in infancy.

Lancet I pages 932-934 16 juin 1956

P.M. UDANI

Idiopathic hypercalcemia.

Indian Journ. Child. Health IX page

361 août 1960

TABLE DES MATIERES

--:-

	Pages
I - Introduction	15
II- Historique	18
III - Formes cliniques	21
IV - Observations	26
V - Pathogénie - Rôle de la vi- tamine D	33
VI - Traitement	38
VII - Conclusions	41
Bibliographie	43

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui ne seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

